



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**Facultad de Medicina**

**Unidad de Posgrado**

**Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana**

**Características clínicas, histológicas y conducta  
terapéutica en los tumores de células germinales  
extragonadal mediastinal de los pacientes atendidos en el  
Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional  
Guillermo Almenara Irigoyen de enero del 2001 a  
diciembre del 2005**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**Para optar el Título de Especialista en Oncología Médica**

**AUTOR**

**Paolo Rodolfo VALDEZ BARRETO**

**ASESOR**

**Jorge Fernando SALAS SÁNCHEZ**

**Lima, Perú**

**2011**



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Valdez P. Características clínicas, histológicas y conducta terapéutica en los tumores de células germinales extragonadal mediastinal de los pacientes atendidos en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de enero del 2001 a diciembre del 2005 [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2011.

---

*A Micaela, Katherine y Saradany's  
por el inmenso amor que me brindan*

## **INDICE**

- I. RESUMEN
- II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION
- III. PACIENTES Y METODOS
- IV. RESULTADOS
- V. DISCUSION
- VI. CONCLUSIONES
- VII. RECOMENDACIONES
- VIII. BIBLIOGRAFIA
- IX. ANEXOS

## ABREVIATURAS

TCG	Tumor de células germinales
TCGE	Tumor de células germinales extragonadal
HNGAI	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
TCGNS	Tumor de células germinales no seminoma
TR	Tasa de recurrencia
SG	Supervivencia global
BEP	Bleomicina, etopósido y cisplatino
AFP	Alfa fetoproteína
Beta-hCG	Gonadotrofina coriónica humana subunidad beta
TCGS	Tumor de células germinales seminoma
SOVCS	Síndrome obstructivo de vena cava superior
TC	Tomografía computarizada
RMN	Resonancia magnética nuclear
GCICCG	Grupo Cooperativo Internacional del Cáncer de Células Germinales
VIP	Etopósido, ifosfamida y cisplatino
VeIP	Vinblastina, ifosfamida y cisplatino
PET CT	Tomografía por emisión de positrones
FDG	18-fluoro-2-deoxiglucosa
DHL	Deshidrogenasa láctica
MBE	Medicina basada en evidencia
RC	Respuesta completa
RP	Respuesta parcial
TIP	Paclitaxel, ifosfamida y cisplatino
EE	Enfermedad estable
EP	Enfermedad progresiva

## **I. RESUMEN**

### **Introducción**

Los TCG sin ninguna evidencia de un tumor primario, ya sea en los testículos o en los ovarios se clasifican como TCGE. Son poco frecuentes en los adultos. La edad de inicio, el tipo histológico y el número de sitios de metástasis son factores para estimar los modelos que apenas están empezando a desarrollarse en cuanto a su pronóstico.

### **Objetivo**

Conocer las características clínicas, histológicas y conducta terapéutica de los pacientes con TCGE mediastinal atendidos en el Servicio de Oncología Médica del HNGAI.

### **Pacientes y métodos**

Se revisaron 20 historias clínicas de pacientes mayores de 15 años con TCGE mediastinal atendidos en el HNGAI en el período comprendido entre el 1 de Enero del 2001 al 31 de Diciembre del 2005.

Se realizó un estudio clínico observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Elaboramos una ficha de recolección de datos y para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 15.05.

### **Resultados**

El TCGE mediastinal tiene un predominio marcado sobre los hombres entre la segunda y tercera década de la vida. La sintomatología más frecuentemente referida fue tos, disnea y dolor torácico. El diagnóstico anatomopatológico se realizó mayormente por toracotomía.

Las estirpes histológicas encontradas en nuestro centro en orden de frecuencia fueron teratoma maduro, teratoma inmaduro, seminoma y TCG mixto.

La mitad de los casos tuvieron una elevación importante de los marcadores tumorales y sólo asociados a TCGNS, también éste último sólo relacionado a pacientes que presentaron enfermedad metastásica al debut.

El manejo del teratoma maduro fue netamente quirúrgico con una nula TR y una SG del 100%.

El teratoma inmaduro fue manejado de inicio con quimioterapia más cirugía o cirugía más quimioterapia con resultados similares., su TR fue del 60% y una SG del 40%.

Los pacientes con seminoma fueron tratados con quimioterapia o radioterapia más quimioterapia, resecándose en todos los casos la masa residual y no demostrándose viabilidad tumoral. La TR fue nula y la SG fue del 100%.

El tratamiento del TCG mixto consistió en quimioterapia de hasta 2 líneas con una alta TR (100%) y una SG precaria (0%).

La primera línea de quimioterapia siempre estuvo basado en el esquema BEP. Todas las muertes estuvieron relacionadas a toxicidad hematológica en un esquema de segunda o tercera línea de quimioterapia, por ende en manejo de enfermedad recurrente o persistente.

## **Conclusiones**

Los TCGE son de presentación infrecuente y representan el 7% de los TCG, discretamente mayor a lo reportado. Más frecuente en hombres jóvenes.

Entidad clínica sintomática al diagnóstico. El diagnóstico anatomopatológico se realizó mayormente por toracotomía.

La frecuencia de las estirpes histológicas encontradas son equiparables a lo reportado. Sólo los TCGNS estuvieron relacionados a elevaciones importantes de los marcadores tumorales y a enfermedad metastásica al debut.

El manejo y los resultados para el teratoma maduro y el seminoma estuvieron acorde a lo descrito por la literatura internacional.

El teratoma inmaduro fue manejado de inicio con quimioterapia más cirugía o cirugía más quimioterapia sin encontrarse diferencias en los resultados, quedando por definir en los estudios la mejor pauta de manejo.

El tratamiento de los tumores de células germinales mixto tuvo resultados mucho más adversos que los descritos en la literatura médica, quizá por no plantearse una cirugía luego de la primera línea de quimioterapia.

La primera línea de quimioterapia siempre estuvo basada en BEP. Todas las muertes estuvieron relacionadas a toxicidad hematológica en un esquema de segunda o tercera línea de quimioterapia.

## **Palabras clave**

TCGE mediastinal; Características clínicas, histológicas y conducta terapéutica.



## **II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION**

### **Introducción**

Los TCG sin ninguna evidencia de un tumor primario, ya sea en los testículos o en los ovarios se clasifican como TCG extragonadal [1]. TCGE son poco frecuentes en los adultos lo que representa alrededor del 5% de TCG. En contraste a los niños donde más de la mitad presentan TCGE. El único factor de riesgo conocido para TCGE es el Síndrome de Klinefelter (47XXY), que se asocia con TCGNS mediastinal [2,3].

### **Planteamiento del problema**

Los TCGE son poco frecuentes. Se tiene a la ubicación mediastinal como el lugar más predominante de éstos y actualmente no se cuenta con modelos pronósticos para su conducta terapéutica. En nuestro centro hospitalario no se tiene casuística para conocer sus características clínicas, histológicas y conducta terapéutica, por todo ello se plantea el presente estudio.

### **Formulación del Problema**

¿Cuáles son las características clínicas, histológicas y conducta terapéutica del TCGE mediastinal de los pacientes atendidos en el Servicio de Oncología Médica del HNGAI del 1 de Enero del 2001 al 31 de Diciembre del 2005?

### **Marco teórico**

Los TCGE suelen surgir en la línea media, y la ubicación varía con la edad. Los sitios más comunes, en orden de frecuencia, son la parte anterior del mediastino, retroperitoneo y las regiones pineal y supraselar en los adultos. El sacrocoxis es el sitio más común en lactantes y niños. Otros sitios raros incluyen la vagina, próstata, hígado, tracto gastrointestinal, y órbita [4].

La edad de inicio, lugar de origen, y el tipo histológico tienen un importante efecto tanto en el pronóstico y el tratamiento. TCGE en niños están relacionados con un mejor pronóstico global en comparación con los del adulto, especialmente las que ocurren en menores de 12 años de edad [6].

Factores pronósticos para los TCGE son la histología, ubicación y el número de sitios de metástasis. En contraste con TCG gonadales, los modelos para estimar el pronóstico apenas están empezando a desarrollarse [7].

### **Histogénesis**

La histogénesis de los TCGE no está claramente definida. Existen dos hipótesis pero existen datos suficientes para determinar que son correctas.

La primera hipótesis es que los TCGE se derivan de células germinales primordiales normales que no completaron la migración a lo largo de la cresta urogenital a las crestas gonadales durante el desarrollo embrionario. Esto puede ser debido a una anomalía en las células germinales primordiales por sí misma o en su microambiente [8].

La segunda hipótesis es que las células germinales transformadas en los testículos pueden someterse a migración inversa [9]. Esta hipótesis es apoyada por datos genéticos que sugieren que TCG extragonadal y testicular comparten una célula común de origen [10,11]. Esta hipótesis no explica las diferencias biológicas entre los TCGNS mediastinal frente a los TCGNS retroperitoneal o testicular. Estas diferencias incluyen la mayor incidencia de tumores de elementos del saco vitelino y leucemia en pacientes con TCGNS mediastinal y podría ser el resultado de las diferencias, ya sea en la célula de origen o en el microambiente del tumor.

El carcinoma testicular in situ, el precursor de los TCG, se encuentra hasta en un 50% de los testículos con TCGE retroperitoneal [12]. La biopsia testicular no es obligatoria [13]. El riesgo de desarrollar un TCG testicular metacrónico es significativamente mayor en los hombres con TCGE, en particular entre aquellos con localización retroperitoneal e histología no seminomatosa [14]. El riesgo acumulado de desarrollar un cáncer testicular metacrónico luego de 10 años al diagnóstico de TCGE es de aproximadamente 10%.

### **Diagnóstico**

La presentación clínica varía con la ubicación del tumor. Puede ser difícil distinguir ciertos TCGE de tumores metastásicos en los que la lesión testicular primaria ha involucionado [5,15,16]. La palpación testicular no es suficiente para excluir un primario testicular; la ecografía debe realizarse en todos los pacientes [17]. Cabe señalar que los TCGE mediastinal se producen principalmente en el mediastino anterior, mientras que el TCG testicular raramente metastatiza a mediastino anterior.

### **Marcadores tumorales**

Al igual que sus homólogos gonadales, los TCGE están asociados a elevaciones en los marcadores tumorales séricos de AFP y la beta-hCG. Uno o ambos están elevados en el 85% de los casos.

Los TCGE mediastinales tienen más probabilidades de dar lugar a elevaciones séricas de AFP y menos probabilidades de dar lugar a elevaciones de beta-hCG en comparación con TCG gonadal y TCGNS retroperitoneal. Los seminomas son mucho menos propensos a estar asociada con la elevación de marcadores tumorales, aunque hasta un 50% de los pacientes con enfermedad diseminada tienen un pequeño aumento en la beta-hCG sérica [18].

## **Diagnóstico histológico**

La biopsia es necesaria para el diagnóstico y el tratamiento definitivo. La mayoría de los pacientes tienen hallazgos patológicos claros de TCG mientras que un pequeño grupo de los mismos con pobre diferenciación no poseen características distintivas de TCG.

TCGNS extragonadal debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las neoplasias pobremente diferenciadas y de origen desconocido, especialmente en hombres jóvenes con enfermedad de la línea media. Porque puede ser un TCGE curable con quimioterapia basada en cisplatino, muchos recomiendan que la evaluación diagnóstica en estos casos debe incluir la medición de los marcadores tumorales séricos de AFP y beta-hCG, la determinación inmunohistoquímica en la biopsia [19], y el análisis citogenético de las anomalías del brazo del cromosoma 12p [20].

Nunca se ha establecido que los tumores pobremente diferenciados con elevación de los marcadores séricos tengan más probabilidades de responder a los regímenes de quimioterapia para los TCG que en los tumores con niveles séricos normales de AFP y beta-hCG.

De hecho, los estudios sobre esta cuestión, donde se han informado elevaciones séricas de AFP y beta-hCG no están asociados con una respuesta adecuada a la quimioterapia basada en cisplatino [21-23].

Factores que se han notificado a estar asociados con buena respuesta a la quimioterapia en los TCG incluyen a tumor de localización retroperitoneal o ganglionar periférica, tumor limitado a dos o menos lugares de metástasis, sin antecedentes de tabaquismo y edad joven [21].

## **Análisis citogenético**

El análisis citogenético tanto a nivel gonadal y tumoral de los pacientes a menudo revela la presencia de un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 (i (12p)) [24,25]. Sin embargo, el isocromosoma 12p no es patognomónico de los TCG [26,27].

La presencia de esta anomalía es particularmente útil en el diagnóstico diferencial de los tumores de línea media pobremente diferenciados de primario desconocido. Estos tienen isocromosoma 12p en 25-30% de los casos, distinguiéndolos como TCG, y que a menudo son muy sensibles a la quimioterapia basada en cisplatino [20,24].

## **Asociación con otras neoplasias**

TCGNS mediastinales, en particular aquellos con elementos de teratoma, puede transformarse en sarcomas y carcinomas altamente resistentes al tratamiento [28]. También tienen una incidencia relativamente alta con una serie de trastornos hematológicos que no están relacionados con la quimioterapia citotóxica. Estos incluyen leucemia mieloide, mielodisplasia, mastocitosis e histiocitosis malignas.

En muchos casos, las células malignas en estos trastornos tienen un isocromosoma 12p u otra evidencia que derivan de TCG [29-31].

En contraste con estos resultados los TCGS mediastinal no están asociados con la transformación neoplásica maligna de células no germinales [29]. Además, con la excepción de las neoplasias malignas hematológicas, los pacientes con TCGE no parecen tener un mayor riesgo de desarrollar segundas neoplasias malignas no germinales [33].

### **Tumores mediastinales**

A diferencia de TCG testicular, que con frecuencia pueden ser detectadas por el paciente cuando son relativamente pequeñas, a menudo TCG mediastinal crece hasta un gran tamaño antes de que se produzcan los síntomas. Normalmente ocupan el compartimento mediastinal anterior, y los síntomas incluyen molestias torácicas, tos, disnea, o, en una minoría de los casos, el SOVCS [34,35].

Histológicamente, los TCG mediastinales se compone de tres grupos distintos de tumores: teratomas, seminomas y TCGNS. Los TCGNS incluyen a los tumores del saco vitelino, coriocarcinoma, carcinoma embrionario y TCG mixtos.

La presencia de numerosas estructuras vitales en el mediastino complica el diagnóstico y el tratamiento de los TCG mediastinales. Mientras que la biopsia con aguja guiada por TC puede establecer el diagnóstico, la mediastinoscopia anterior (Procedimiento de Chamberlain) o toracoscopia pueden ser necesarias para obtener tejido para el diagnóstico. La completa extirpación quirúrgica puede requerir la resección del pericardio, pleura, o incluso la vena cava superior.

### **Teratomas maduros**

Los teratomas maduros del mediastino contienen elementos histológicos bien diferenciados derivados de al menos dos de las tres capas germinales. Si más del 50% del tumor se compone de elementos inmaduros o pobremente diferenciado entonces el tumor se denomina teratoma inmaduro. Los tumores que contienen una mezcla de teratoma y otros TCG (tumores mixtos) deben ser tratados como TCGNS mediastinal.

Los teratomas maduros son más comunes en las mujeres que en los hombres. En los hombres, el teratoma extragonadal y testicular son distintas entidades clínicas. Los teratomas maduros del testículo no se consideran benignos, ya que se cree que tienen un potencial metastásico (aunque menos que otros TCG testiculares) y son tratados de una manera similar a los TCGNS testicular.

### **Manifestaciones clínicas**

En contraste con otros TCGE, los teratomas maduros del mediastino son generalmente benignos, aunque tienen potencial maligno.

A menudo crecen lentamente, en consecuencia, tienen más probabilidades que otros TCG mediastínicos a ser diagnosticados incidentalmente mientras todavía se encuentran asintomáticos [36].

Los síntomas (dolor torácico, tos, disnea, obstrucción bronquial y neumonía postobstructiva) son por lo general debido a la compresión y obstrucción de órganos circundantes [37,38]. La erosión en un bronquio adyacente rara vez pueden dar lugar a la expectoración de cabello o secreción sebácea, hallazgos patognomónicos de un teratoma benigno [38]. Erosión en el pericardio, junto a estructuras vasculares, o a través de la piel para formar una fístula es una complicación poco frecuente pero grave [37,39].

### **Estudios radiológicos**

La radiografía de tórax por lo general muestra una masa mediastínica anterior con calcificación en 26% de los teratomas benignos [37]. La TC y la RMN son útiles para la localización de las lesiones y determinar las relaciones espaciales con las estructuras vecinas. También se puede caracterizar densidades dentro de la lesión sugestiva [40,41].

### **Tratamiento**

Los teratomas maduros son relativamente insensibles a la quimioterapia y radioterapia. El tratamiento de los teratomas maduros mediastinales es la exéresis quirúrgica y esto es casi siempre curativo [42,43].

Una resección subtotal con el alivio de los síntomas de compresión se realiza si no puede ser extirpada totalmente para no poner en peligro las estructuras vitales circundantes. Generalmente la resección es a través de una esternotomía media o toracotomía posterolateral, dependiendo de la localización del tumor, aunque la resección toracoscópica a veces es posible [37,44].

### **Teratomas inmaduros**

Los teratomas inmaduros del mediastino son poco comunes en los adolescentes y adultos. Histológicamente se caracterizan por la presencia de elementos maduros de por lo menos dos de las capas germinales, con elementos predominantemente inmaduros (o incompletamente diferenciado) sobre los elementos maduros. Los teratomas del mediastino existen en un rango que van desde puramente maduro a predominantemente inmaduro.

### **Tratamiento**

No hay un claro manejo estándar para esta enfermedad. Está indicada la resección radical, pero a menudo se llevan a cabo después de cuatro ciclos de quimioterapia esquema BEP; aunque los beneficios de la quimioterapia y el momento óptimo en relación a la cirugía no han sido evaluados en ensayos aleatorios, debido a la rareza de la enfermedad.

Los teratomas inmaduros primarios mediastinales en adultos se han asociado con un mal pronóstico en el pasado, sin embargo, se ha comunicado una supervivencia a largo plazo con la quimioterapia preoperatoria y la resección quirúrgica agresiva [45].

En los niños, los teratomas inmaduros se comportan de manera similar a teratomas maduros y deben ser completamente resecados. Los teratomas inmaduros que contienen elementos de otros TCG deben ser tratados como los TCGNS mediastinales.

Si se produce degeneración maligna (teratoma con transformación maligna), la resección debe ser el tratamiento de elección. Cuando la resección es posible, el resultado es similar a otros pacientes con teratoma. Sin embargo, si estos tumores son irresecables o metastásicos, en general son incurables. Si la transformación se limita a un solo tipo de células, una quimioterapia adaptada al tipo de células puede dar lugar a importantes respuestas e incluso una supervivencia a largo plazo en pacientes seleccionados [46]. Curiosamente, un único informe documenta un caso dramático de respuesta con el agente de diferenciación ácido transretinoico en un paciente con teratoma asociado a un cáncer distinto de células germinales, aunque otros nueve no respondieron [47].

### **Seminomas mediastinales**

Los seminomas mediastinales constituyen aproximadamente un tercio de los TCG mediastinales y de 2 a 4% de las masas mediastinales [40]. Se producen principalmente en los hombres de edades comprendidas entre los 20 y 40 años. Son raras las metástasis mediastinales de un seminoma testicular, en ausencia de afectación ganglionar retroperitoneal [17], todos los hombres con un seminoma mediastinal deberían someterse a una cuidadosa palpación y ecografía testiculares. La orquiectomía generalmente se indica en caso de hallazgos sospechosos.

En las mujeres, los seminomas se denominan germinomas o disgerminomas; los seminomas mediastinales son poco frecuentes en las mujeres con ovarios histológicamente normales.

Con el fin de considerar TCG tipo seminoma, ningún otro tipo histológico de TCG debe estar presente. Tumores que consisten en una mezcla de seminoma y otros tipos de tumores se denominan TCG mixtos y son tratados como TCGNS. Los seminomas no producen AFP, como consecuencia, una elevación sérica de AFP se opone al diagnóstico de seminoma puro; tales tumores son tratados como TCGNS.

### **Manifestaciones clínicas**

Los seminomas primarios mediastinales son generalmente de crecimiento lento y puede ser tumores muy voluminosos en el momento en que causen molestias. La mayoría (75%) son sintomáticos en el momento del diagnóstico. La presentación de los síntomas comunes se ilustran por una serie de 52 pacientes con seminoma mediastinal [18]: Dolor torácico 39%, disnea 29%, tos 22%, pérdida ponderal 19%, SOVCS 12%, fiebre 6%, náuseas 6%.

Como se señaló anteriormente, una elevación sérica de AFP es incompatible con el diagnóstico de un seminoma puro. La beta-hCG sérica se eleva en aproximadamente un tercio de los pacientes [18].

La mayoría de los seminomas mediastinales tienen metástasis en el momento en que se diagnostican, la mayoría de los casos a los ganglios linfáticos y menos comúnmente a los pulmones, hueso y/o hígado [18]. La detección de metástasis extrapulmonar es importante porque su presencia augura un peor pronóstico. La TC es esencial para la evaluación del tumor primario, los ganglios linfáticos retroperitoneales y el hígado. En raros casos, el galio scan puede ser útil porque el seminoma es ávido por el galio, pero este procedimiento por lo general no se indica [48].

### **Tratamiento**

Los seminomas son extremadamente sensibles a la quimioterapia basada en cisplatino y a la radioterapia, independientemente de su localización. Las recomendaciones de tratamiento se basan en gran medida a las pequeñas series de casos, revisiones retrospectivas, y extrapolaciones de datos sobre seminomas testiculares; los méritos relativos de la quimioterapia, radioterapia y la cirugía no han sido evaluados en ensayos controlados randomizados.

Aunque los seminomas mediastínicos se clasifican como TCG de bajo riesgo por la Clasificación del GCICCG [49] y, aunque tienen el mismo pronóstico favorable como otros TCG de bajo riesgo, se les trata como de riesgo intermedio por muchos médicos.

La mayoría de los centros prefieren la quimioterapia a la radioterapia en el manejo de los seminomas mediastinales debido al riesgo retrasado de las complicaciones asociadas a la radioterapia. El régimen recomendado para pacientes con seminomas mediastinales es cuatro ciclos de quimioterapia BEP, similar a la pauta utilizada para el seminoma testicular avanzado. Si bien un régimen de tres ciclos de BEP se consideró adecuado para los demás TCG de bajo riesgo [50], los ensayos no incluían suficientes pacientes con seminomas mediastinales para modificar estas recomendaciones.

Es razonable que se omita la bleomicina a partir del cuarto ciclo de quimioterapia para reducir el riesgo de toxicidad pulmonar, especialmente en pacientes con metástasis visceral no pulmonar. Los pacientes que no pueden tolerar bleomicina deben recibir cuatro cursos del régimen VIP. Los pacientes que han recibido radioterapia torácica o mediastinal pueden tener un riesgo incrementado de toxicidad pulmonar por bleomicina [51].

Los resultados de la quimioterapia para los seminomas extragonadales se ilustra con una serie que incluyó 104 pacientes con tumores mediastinales y retroperitoneales, en los que la quimioterapia (BEP, VIP o VeIP) fue administrado a 91% [18]. La tasa general de remisión con la quimioterapia y resección de masas residuales postquimioterapia fue del 92%, en general la supervivencia a los 5 años fue del 88%. No hubo diferencias en la supervivencia entre los pacientes con tumores retroperitoneales y mediastinales.

La radioterapia primaria (35 a 50 Gy) es una alternativa aceptable en ausencia de enfermedad metastásica o voluminosa en los pacientes que no son candidatos para quimioterapia basada en cisplatino.

Los pacientes con tumores voluminosos que requieren un tratamiento con campos excesivamente grandes deben ser tratados con quimioterapia, al igual que aquellos con tumores metastásicos [36]. La radioterapia debe incluir el mediastino y fosa supraclavicular bilateral. La cuidadosa planificación del tratamiento es esencial para evitar la toxicidad para los pulmones, el corazón y otros tejidos circundantes.

Aunque la mayoría de los pacientes tratados con radioterapia primaria se curan, la tasa de recaída a distancia es alta y a los cinco años la tasa de supervivencia libre de enfermedad es sólo del 60 al 67% [18,52]. En comparación, a la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo que se consigue en aproximadamente el 90% de los pacientes tratados con quimioterapia [18]. La mayoría de los pacientes que recaen después de la radioterapia primaria pueden ser salvados con la quimioterapia, pero hay algunas pruebas de que la tasa de supervivencia puede ser mayor con la quimioterapia inicial [53].

La radiación se ha asociado con enfermedad arterial coronaria, enfermedad valvular, pericarditis constrictiva [54-57]. Además, se ha reportado un aumento de la frecuencia de segundos tumores.

En el raro caso en que un seminoma mediastinal se descubre muy pequeño y localizado, la extirpación quirúrgica completa se puede realizar, seguida de quimioterapia adyuvante. Sin embargo, la resección quirúrgica no desempeña ningún papel en el manejo de los seminomas [18].

### **Masa residual**

Después de la quimioterapia, muchos pacientes se quedan con una masa residual. La mayoría de estas masas consisten en una necrosis o reacción desmoplásica.

El tratamiento óptimo de estas masas residuales sigue siendo un tema de controversial. La resección quirúrgica es técnicamente difícil y muchas veces pueden ser innecesarios para masas residuales inferiores a 3 cm, como resultado de ello, muchos recomiendan la vigilancia de estos casos [58-60]. En comparación, con las masas residuales  $\geq 3$  cm de diámetro contienen persistencia de enfermedad hasta en un 30% de los casos [58-60]. Sin embargo, algunos estudios han fracasado en encontrar una relación entre el tamaño de las masas residuales y la probabilidad de seminomas viables [61].

Un estudio indica que el PET CT con FDG realizado después de la quimioterapia puede ayudar a distinguir masas residuales benignas de malignas [62], lo que aún no se ha confirmado. Si una exploración PET CT se utiliza, se debe obtener alrededor de dos meses tras la finalización de la quimioterapia. Masas de manifiesta captación creciente con FDG deben ser completamente reseçadas, si es posible, o más ampliamente biopsiadas.



Las masas residuales no deben ser tratadas con quimioterapia o terapia de radiación sin confirmación histológica de la enfermedad residual [61,63]. Una exploración de PET CT positivo no es lo suficientemente fuerte como para justificar un tratamiento adicional.

La quimioterapia de rescate, se hace en enfermedad residual evidente o enfermedad progresiva, pero la radioterapia representa un enfoque alternativo para pacientes seleccionados.

### **TCGNS mediastinales**

Los TCG que no son seminomas puros, como coriocarcinomas, carcinoma embrionario, tumores del seno endodérmico y teratocarcinomas se agrupan como TCGNS porque el manejo y su pronóstico son similares.

TCGNS mediastinales son menos comunes que los seminomas mediastinales o teratomas, y que llevan claramente un peor pronóstico y son siempre considerados TCG de alto riesgo. Se producen con mucha mayor frecuencia en los hombres, normalmente entre las edades de 20 y 40 años. Los pacientes con TCGNS mediastinales están en riesgo de desarrollar alteraciones hematológicas mortales.

Histológicamente, TCGNS pueden contener cualquiera de los siguientes componentes, ya sea como un único tipo de tumor o una mezcla de dos o más: tumor del saco vitelino, coriocarcinoma o carcinoma embrionario. La mezcla de TCGNS también pueden contener elementos de teratoma y/o seminoma. A diferencia de sus homólogos gonadales, los TCGNS mediastinales contienen con poca frecuencia el carcinoma embrionario, mientras que los tumores del saco vitelino, ya sea puro o mixtos con otros histologías, son comunes.

### **Manifestaciones clínicas**

TCGNS mediastinales son agresivos y la mayoría de los pacientes son sintomáticos a la presentación del cuadro [35,64]. Los signos y síntomas pueden incluir fiebre, escalofríos, pérdida de peso, dolor torácico, disnea, y el SOVCS. La ginecomastia puede ser vista en los tumores con focos de coriocarcinoma que secretan grandes cantidades de beta-hCG.

La mayoría de los pacientes afectados presentan elevación sérica de la AFP, mientras que una importante minoría tendrá una elevación de la beta-hCG. Este patrón es característico de manera que algunas instituciones aceptarán que en un adulto joven de sexo masculino con una masa mediastinal anterior y con un elevado AFP y beta-hCG, tenga como pruebas de hecho para afirmar un TCGNS extragonadal mediastinal, e iniciar quimioterapia sin un diagnóstico biopsico. En general, recomendamos la confirmación histológica en todos los pacientes si ésta se puede lograr con seguridad.

El seguimiento de los niveles séricos de AFP y beta-hCG es útil en la respuesta al tratamiento y la detección precoz de recurrencia. El calendario propuesto es similar al utilizado en los TCGNS testicular.

## **Tratamiento**

TCGNS mediastinales son tumores agresivos que son a menudo metastáticos al debut [35,65]. El tratamiento estándar consta de cuatro ciclos de quimioterapia esquema BEP que se utiliza para el intermedio o alto riesgo de pacientes con TCG testiculares. La resección radical de todas las masas residuales después de la quimioterapia desempeña un papel integral en el tratamiento de estos tumores y debe completarse cuando sea técnicamente posible [18,66].

Las complicaciones pulmonares durante y después de la cirugía para resecar una masa mediastinal residual son causa potencial de morbilidad y mortalidad, y esto puede estar relacionado con la bleomicina que se administra en el régimen de quimioterapia de inducción. En una sola institución la experiencia basada en 158 pacientes, las complicaciones respiratorias graves o mortales fueron más comunes en los que habían recibido bleomicina (18 de 141 [13%] frente a 0 de 17 que no recibieron bleomicina,  $p = 0,12$ ) [67].

Para aquellos con la función pulmonar significativamente comprometida, VIP es preferido por el riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias en los que han recibido bleomicina.

Alrededor del 20% de los pacientes tendrán una respuesta serológica e imagenológica a la quimioterapia sola, y la tasa de RC se eleva al 50% tras la resección de masas después de la quimioterapia. Aproximadamente se obtiene una supervivencia libre de enfermedad de larga duración de 40 a 45% [18,65,68].

## **Masa residual**

Muchos pacientes con TCGNS mediastinal presentan masas residuales al concluir la quimioterapia. Estas masas deben ser completamente resecadas, si es posible, incluso si se requiere una cirugía agresiva [66]. Ninguna otra terapia es necesaria si la masa contiene teratoma o necrosis, mientras que debe adicionarse dos ciclos de quimioterapia en tumores viables a la resección residual. Incluso si los marcadores tumorales séricos no se han normalizado al final de la quimioterapia, la resección radical debe ser considerada, habida cuenta de los pobres resultados con la quimioterapia de rescate [68,69].

## **Quimioterapia de rescate**

La quimioterapia de rescate (ya sea utilizando regímenes de dosis estándar o altas dosis de quimioterapia) para los TCGNS mediastinales han sido casi uniformemente no exitosos, con una supervivencia libre de enfermedad que van desde 0 a 11% [65,68,70-73]. La serie con los resultados más favorables en una revisión retrospectiva de 79 pacientes con TCGNS mediastinal tratados en 11 centros, que habían recaído tras haber recibido terapia basada en cisplatino [18,73]. Sólo el 8% tuvo una supervivencia libre de enfermedad en comparación con el 30% con los que tuvieron enfermedad primaria retroperitoneal.

De los 25 pacientes con tumores primarios mediastinales que recibieron altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de células madre en la recaída, sólo 3 (12%) tuvieron supervivencia a largo plazo.

### **Justificación de la investigación**

No teniéndose datos locales de incidencia para TCGE mediastinal es que se plantea esta investigación. Con este trabajo buscamos identificar en los pacientes con TCGE mediastinal las características locales de frecuencia en cuanto a sintomatología, histología y conducta terapéutica.

### **Limitaciones de la investigación**

Todo diseño de estudio tiene limitaciones que pueden ser propias del diseño, por cuestiones logísticas o simplemente de interpretación o representatividad, el nuestro no es la excepción. Algunas de las limitaciones de este estudio ameritan mencionarse y tomarse en cuenta. De acuerdo a la clasificación de los estudios según MBE, nuestro estudio es del nivel III (Anexos - Tabla 1) y posee un poder de recomendación correspondiente a un nivel C (Anexos - Tabla 2), es decir, los resultados de este estudio, no pueden ser extrapolados a poblaciones muy distintas a la población de referencia del HNGAI. Adicionalmente, si bien se ha tratado de controlar la calidad de nuestros datos dado su naturaleza retrospectiva es imposible garantizar la calidad de los mismos por cuanto no fueron registrados en forma estandarizada.

### **Formulación de objetivos**

#### **General**

Conocer las características clínicas, histológicas y conducta terapéutica en los TCGE mediastinal de los pacientes atendidos en el Servicio de Oncología Médica del HNGAI.

#### **Específicos**

Conocer la incidencia de los TCGE mediastinal del Servicio de Oncología Médica del HNGAI.

Conocer los estudios diagnósticos y de su extensión tumoral, incluyendo los niveles séricos de los marcadores tumorales en los pacientes con TCGE mediastinal del Servicio de Oncología Médica del HNGAI.

Conocer la incidencia de las estirpes histológicas y su respuesta respectiva a la conducta terapéutica planteada en los pacientes con TCGE mediastinal del Servicio de Oncología Médica del HNGAI.

### **III. PACIENTES Y METODOS**

Luego de la búsqueda en el Registro del Cáncer del Servicio de Oncología Médica, registros del Servicio de Cirugía de Tórax y de Anatomía Patológica se encontraron y revisaron 20 historias clínicas en los archivos, de pacientes mayores de 15 años con TCGE mediastinal atendidos en el HNGAI. En el período comprendido entre el 1 de Enero del 2001 al 31 de Diciembre del 2005.

Se realizó un estudio clínico observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

Elaboramos una ficha de recolección de datos para evaluar los reportes de los estudios histológicos para confirmar el diagnóstico y tipificación anatomopatológica. Luego fueron analizadas las características demográficas y clínicas de la población, las modalidades diagnósticas y para determinar la extensión de enfermedad, la categorización de riesgo, el tratamiento administrado y los resultados obtenidos señalando la TR y la SG a los 5 años.

Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 15.05.

#### **IV. RESULTADOS**

Durante el período de estudio se atendieron 20 pacientes por TCGE mediastinal que representa el 7% de los pacientes con TCG.

19 (95%) pacientes fueron de sexo masculino y sólo una (5%) paciente correspondió al sexo femenino con diagnóstico de teratoma maduro, la edad promedio fue de 28.4 años con un rango de edad entre 17 y 64 años.

Ningún paciente presentó neoplasia maligna asociada ni desarrollaron segundas neoplasias en su seguimiento.

De la población de estudio, todos tuvieron sintomatología clínica al diagnóstico. Más aún los síntomas de presentación frecuente fueron tos (95%), disnea (85%) y dolor torácico (65%). Sólo un paciente con seminoma presentó al debut SOVCS. El tiempo de enfermedad promedio fue de 3.35 meses.

El procedimiento diagnóstico más frecuentemente empleado fue la toracotomía (80%), seguida por la biopsia guiada por TC (20%) y la mediastinoscopia (20%).

A ningún paciente se le realizó estudios citogenéticos. Los estudios anatomopatológicos demostraron 8 casos de teratoma maduro (40%), 5 de teratoma inmaduro (25%), 4 de seminoma (20%) y 3 de TCG mixto (15%).

El estudio de marcadores tumorales fue empleados en el 100% de los casos. Existiendo sólo 5 pacientes con un valor S2 (2 para DHL y 3 para AFP) y un paciente con un valor S3 (para AFP), que hacen un total de presentación en el 50%. Todos ellos con diagnóstico de TCGNS.

Los estudios de extensión consistieron mínimamente en ecografía testicular bilateral y TC toracoabdominal. La totalidad de los pacientes cumplió tales requisitos. 18 pacientes (80%) tuvieron enfermedad localizada y sólo 2 pacientes (10%) presentaron enfermedad metastásica al debut (pacientes con TCGNS).

Se categorizaron a 4 pacientes (33%) como riesgo intermedio y a 8 pacientes (67%) como riesgo alto según la clasificación de consenso del GCICCG. No se categorizó a los pacientes portadores de teratoma maduro.

El seguimiento para valorar la TR y la SG a los 5 años fue del 100%. El seguimiento consistió en un programa periódico de evaluación clínica, marcadores tumorales e imágenes por TC.

El manejo de la enfermedad para el teratoma maduro consistió en los 8 casos (100%) de una cirugía tipo R0 con RC. Al quinto año de seguimiento se encuentran libres de enfermedad. La TR fue nula y SG fue del 100%.

De los pacientes con teratoma inmaduro, 3 casos (60%) fueron tratados de inicio con una cirugía tipo R0 y posteriormente se les indicó una serie de quimioterapia esquema BEP quedando los 3 casos con RC. 2 de ellos recurrieron a nivel local y pulmonar entre el segundo y tercer año de seguimiento; recibieron ambos una segunda línea de quimioterapia pero fallecieron estando en tratamiento por neutropenia febril. El tercer caso se encuentra libre de enfermedad al quinto año de seguimiento.

#### Características de la población de estudio

<b>Sexo</b>	<b>N° (Porcentaje)</b>
Masculino	19 (95%)
Femenino	01 (05%)
<b>Clínica</b>	<b>N° (Porcentaje)</b>
Tos	19 (95%)
Disnea	17 (85%)
Dolor torácico	13 (65%)
<b>Procedimiento diagnóstico</b>	<b>N° (Porcentaje)</b>
Toracotomía	16 (80%)
Biopsia guiada por TC	02 (10%)
Mediastinoscopia	02 (10%)
<b>Anatomopatología</b>	<b>N° (Porcentaje)</b>
Teratoma maduro	08 (45%)
Teratoma inmaduro	05 (25%)
Seminoma	04 (20%)
TCG mixto	03 (15%)
<b>Marcadores tumorales</b>	<b>N° (Porcentaje)</b>
Valor S2	05 (41.6%)
AFP	03 (25%)
DHL	02 (16.6%)
Valor S3 (AFP)	01 (8.4%)
<b>Estadío clínico</b>	<b>N° (Porcentaje)</b>
Enfermedad localizada	18 (90%)
Enfermedad avanzada	02 (10%)
<b>Categorización de riesgo</b>	<b>N° (Porcentaje)</b>
Riesgo intermedio	04 (33%)
Riesgo alto	08 (67%)

Los 2 casos restantes (40%) iniciaron su tratamiento con una serie de quimioterapia esquema BEP, ambos con una RP. Uno de ellos fue a cirugía de rescate tipo R0 quedando con RC y al año de seguimiento recurre localmente iniciando una segunda línea de quimioterapia quedando nuevamente en RC; al quinto año de seguimiento se encuentra libre de enfermedad. El otro paciente inicia una segunda línea de quimioterapia pero fallece estando en tratamiento por neutropenia febril. La TR fue del 60% y la SG fue del 40%.

Los pacientes con seminoma, 3 pacientes (75%) fueron tratados con una serie de quimioterapia esquema BEP, todos con una RP o masa residual que fueron a cirugía posterior no demostrándose anatomopatológicamente viabilidad tumoral quedando en RC. Al quinto año de seguimiento se encuentran libres de enfermedad. El cuarto paciente (25%) inicia manejo con radioterapia local obteniéndose una RP por lo que inicia quimioterapia esquema BEP, culminada la serie queda con RP o masa residual que fue a cirugía posterior no demostrándose anatomopatológicamente viabilidad tumoral quedando en RC. Al quinto año de seguimiento se encuentra libre de enfermedad. La TR fue nula y la SG fue del 100%.

Los 3 casos (100%) con TCG mixto iniciaron manejo con una serie de quimioterapia esquema BEP quedando los 3 casos con RP. Nuevamente los 3 pacientes inician una segunda línea de quimioterapia y estando en tratamiento fallecieron por neutropenia febril. La TR fue del 100% y la SG fue del 0%.

#### **TR y SG de acuerdo a estirpe histológica**

	<b>TR</b>	<b>SG</b>
<b>Anatomopatología</b>	<b>Nº (Porcentaje)</b>	<b>Nº (Porcentaje)</b>
Teratoma maduro	0 (0%)	08 (100%)
Teratoma inmaduro	03 (60%)	02 (40%)
Seminoma	0 (0%)	04 (100%)
TCG mixto	03 (100%)	0 (0%)

## V. DISCUSION

En nuestra serie los TCGE representan el 7% de los TCG, discretamente mayor a lo que se reporta internacionalmente [1], aún así de presentación infrecuente.

El TCGE mediastinal tiene un predominio marcado sobre los hombres entre la segunda y tercera década de la vida, cifras congruentes y similares a las encontradas en la literatura.

Entidad clínica con un tiempo de enfermedad promedio de 3 meses y sintomática al diagnóstico. Presentaron más frecuentemente lo descrito como es la tos, disnea y dolor torácico. Sólo tuvimos un caso de seminoma con SOVCS. La toracotomía fue el método biopsico más empleado, a pesar de emplearse actualmente técnicas menos invasivas.

Las estirpes histológicas encontradas en nuestro centro en orden de frecuencia fueron el teratoma maduro, teratoma inmaduro, seminoma y TCG mixto. Frecuencias equiparables a lo reportado.

Los TCGNS estuvieron asociados a elevaciones importantes de los marcadores tumorales con una frecuencia menor a lo reportado, y de la misma forma asociados a enfermedad metastásica al debut.

El manejo del teratoma maduro fue netamente quirúrgico con una nula TR y una SG del 100%, resultados acorde a la casuística internacional [42,43].

El teratoma inmaduro fue manejado de inicio con quimioterapia más cirugía o cirugía más quimioterapia con resultados similares. De la misma forma en las pequeñas series mundiales aún no se ha definido qué pauta de manejo seguir, aunque se ha comunicado una supervivencia a largo plazo con la quimioterapia preoperatoria y la resección quirúrgica agresiva [45]. La TR fue de 60% y una SG de 40%.

Los pacientes con seminoma fueron tratados con quimioterapia o radioterapia más quimioterapia, reseándose en todos los casos la masa residual no demostrándose viabilidad tumoral. La TR fue nula y la SG fue del 100%, datos reportados en la literatura. Aunque la mayoría de los pacientes tratados con radioterapia primaria se curan, la TR es alta y la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los cinco años es sólo del 60 al 67% [18,52]. En comparación, a la supervivencia libre de enfermedad que se consigue en aproximadamente el 90% de los pacientes tratados con quimioterapia [18].

El tratamiento del TCG mixto consistió en quimioterapia de hasta 2 líneas con una alta TR (100%) y una SG precaria (0%). Datos más adversos con lo descrito en la literatura ya que alrededor del 20% de los pacientes tendrán una respuesta a la quimioterapia sola, y la tasa de RC se eleva al 50% tras la resección de masas después de la quimioterapia obteniéndose una supervivencia libre de enfermedad de 40 a 45% [18,65,68]. Quizá porque en nuestra serie no se contempló en ningún paciente la cirugía de enfermedad residual luego de la primera línea de quimioterapia



La primera línea de quimioterapia siempre estuvo basado en el esquema BEP. Tuvieron como estándar al fracaso de la primera línea los esquemas TIP , VeIP y VIP. Todos ellos muy bien descritos en la literatura internacional.

Todas las muertes estuvieron relacionadas a toxicidad hematológica importante en un esquema de segunda o tercera línea de quimioterapia, por ende en manejo de enfermedad recurrente o persistente. Dato que nos informa mortalidad relacionada al manejo del cáncer. Quizá asociado a la falta de uso de factores estimulantes de colonias en forma profiláctica.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. Los TCGE son de presentación infrecuente y representan el 7% de los TCG, discretamente mayor a lo reportado. Más frecuente en hombres jóvenes.
2. Entidad clínica sintomática al diagnóstico (tos, disnea y dolor torácico). A pesar de emplearse actualmente técnicas menos invasivas, el diagnóstico anatomopatológico se realizó mayormente por toracotomía.
3. Las estirpes histológicas encontradas en nuestro centro en orden de frecuencia fueron el teratoma maduro, teratoma inmaduro, seminoma y TCG mixto. Frecuencias equiparables a lo reportado.
4. Sólo los TCGNS estuvieron relacionados a elevaciones importantes de los marcadores tumorales y a enfermedad metastásica al debut.
5. El manejo y los resultados para el teratoma maduro y el seminoma estuvieron acorde a lo descrito por la literatura internacional.
6. El teratoma inmaduro fue manejado de inicio con quimioterapia más cirugía o cirugía más quimioterapia sin encontrarse diferencias en los resultados, quedando por definir en los estudios la mejor pauta de manejo.
7. El tratamiento del TCG mixto tuvo resultados mucho más adversos que los descritos en la literatura médica. Quizá por no plantearse una cirugía luego de la primera línea de quimioterapia.
8. La primera línea de quimioterapia siempre estuvo basado en el esquema BEP. Todas las muertes estuvieron relacionadas a toxicidad hematológica en un esquema de segunda o tercera línea de quimioterapia, por ende en manejo de enfermedad recurrente o persistente.

## **VII. RECOMENDACIONES**

Recomendamos la realización del análisis citogenético para una descripción adecuada de los TCGE mediastinales y como posible marcador de respuesta a la quimioterapia.

Ante ésta patología potencialmente curable hay que contemplar el uso de factores estimulantes de colonias de forma profiláctica en forma rutinaria, más aún que los esquemas de quimioterapia utilizados tienen un riesgo mayor al 20% de presentar neutropenia febril.

Considerando los resultados de nuestro estudio, su nivel de evidencia y el alcance de sus conclusiones. Recomendamos tomarse en cuenta para ser aplicada en el HNGAI y desarrollar nuevos estudios para confirmar nuestros resultados.

Además tomar en consideración los resultados de este estudio para efectos de evaluar la conveniencia de ajuste a nuestros protocolos de manejo, acordes al perfil clínico de nuestra población.

Finalmente con esta pequeña experiencia nos sentimos en la necesidad de recomendar un manejo multidisciplinario para mejorar los resultados actuales y avanzar con mayor eficiencia en el control de ésta patología.

## VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Droz, JP, Horwich, A. Extragonadal germ cell tumors. In: Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology, Second Edition, Vogelzang, NJ, Scardino, PT, Shipley, WU, Doffey, DS (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, New York, 2000.
2. Hasle, H, Mellempgaard, A, Nielsen, J, Hansen, J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. Br J Cancer 1995; 71:416.
3. Hasle, H, Jacobsen, BB, Asschenfeldt, P, Andersen, K. Mediastinal germ cell tumour associated with Klinefelter syndrome. A report of case and review of the literature. Eur J Pediatr 1992; 151:735.
4. Shivdasani, RA, Kantoff, PW. Extragonadal germ cell tumors. In: Principles and Practice of Genitourinary Oncology, Raghavan, D, Scher, HI, Leibel, SA, Lange, P (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1997.
5. McAleer, JJ, Nicholls, J, Horwich, A. Does extragonadal presentation impart a worse prognosis to abdominal germ-cell tumours?. Eur J Cancer 1992; 28A:825.
6. Marina, N, London, WB, Frazier, AL, et al. Prognostic factors in children with extragonadal malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study. J Clin Oncol 2006; 24:2544.
7. Hartmann, JT, Nichols, CR, Droz, JP, et al. Prognostic variables for response and outcome in patients with extragonadal germ-cell tumors. Ann Oncol 2002; 13:1017.
8. Glenn, OA, Barkovich, AJ. Intracranial germ cell tumors: a comprehensive review of proposed embryologic derivation. Pediatr Neurosurg 1996; 24:242.
9. Chaganti, RS, Houldsworth, J. Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. Cancer Res 2000; 60:1475.
10. Hailemariam, S, Engeler, DS, Bannwart, F, Amin, MB. Primary mediastinal germ cell tumor with intratubular germ cell neoplasia of the testis--further support for germ cell origin of these tumors: a case report. Cancer 1997; 79:1031.
11. Chaganti, RS, Rodriguez, E, Mathew, S. Origin of adult male mediastinal germ-cell tumours. Lancet 1994; 343:1130.
12. Daugaard, G, Rorth, M, von der, Maase H, Skakkebaek, NE. Management of extragonadal germ-cell tumors and the significance of bilateral testicular biopsies. Ann Oncol 1992; 3:283.

13. Schmoll, HJ, Souchon, R, Krege, S, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; 15:1377.
14. Hartmann, JT, Fossa, SD, Nichols, CR, Droz, JP. Incidence of metachronous testicular cancer in patients with extragonadal germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1733.
15. Comiter, CV, Renshaw, AA, Benson, CB, Loughlin, KR. Burned-out primary testicular cancer: sonographic and pathological characteristics. *J Urol* 1996; 156:85.
16. Balzer, BL, Ulbright, TM. Spontaneous regression of testicular germ cell tumors: an analysis of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:858.
17. Bohle, A, Studer, UK, Sonntag, RW, Scheidegger, JR. Primary or secondary extragonadal germ cell tumors? *J Urol* 1986; 135:939.
18. Bokemeyer, C, Nichols, CR, Droz, JP, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum. *J Clin Oncol* 2002; 20:1864.
19. Cheng, L. Establishing a germ cell origin for metastatic tumors using OCT4 immunohistochemistry. *Cancer* 2004; 101:2006.
20. Motzer, RJ, Rodriguez, E, Reuter, VE, et al. Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with midline carcinomas of unknown primary site. *J Clin Oncol* 1995; 13:274.
21. Hainsworth, JD, Johnson, DH, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-year experience. *J Clin Oncol* 1992; 10:912.
22. Currow DC, Findlay, M, et al. Elevated germ cell markers in carcinoma of uncertain primary site do not predict response to platinum based chemotherapy. *Eur J Cancer* 1996; 32A:2357.
23. Pavlidis, N, Kalef-Ezra, J, et al. Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma of unknown primary. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22:162.
24. Bosl, GJ, Ilson, DH, Rodriguez, E, et al. Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:349.
25. Motzer, RJ, Rodriguez, E, Reuter, VE, et al. Genetic analysis as an aid in diagnosis for patients with midline carcinomas of uncertain histologies. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:341.

26. Heinonen, K, Rao, PN, Slack, JL, et al. Isochromosome 12p in two cases of acute myeloid leukaemia without evidence of germ cell tumour. *Br J Haematol* 1996; 93:677.
27. Genet, P, Mossafa, H, Pulik, M. Isochromosome 12p in mediastinal centroblastic lymphoma. *Br J Haematol* 2000; 108:885.
28. Motzer, RJ, Amsterdam, A, Prieto, V, et al. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol* 1998; 159:133.
29. Hartmann, JT, Nichols, CR, Droz, JP, et al. Hematologic disorders associated with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:54.
30. Nichols, CR, Roth, BJ, Heerema, N, et al. Hematologic neoplasia associated with primary mediastinal germ-cell tumors. *N Engl J Med* 1990; 322:1425.
31. Ladanyi, M, Samaniego, F, Reuter, VE, et al. Cytogenetic and immunohistochemical evidence for the germ cell origin of a subset of acute leukemias associated with mediastinal germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:221.
32. Orazi, A, Neiman, RS, Ulbright, TM, et al. Hematopoietic precursor cells within the yolk sac tumor component are the source of secondary hematopoietic malignancies in patients with mediastinal germ cell tumors. *Cancer* 1993; 71:3873.
33. Hartmann, JT, Nichols, CR, Droz, JP, et al. The relative risk of second nongerminal malignancies in patients with extragonadal germ cell tumors. *Cancer* 2000; 88:2629.
34. Moran, CA, Suster, S, Przygodzki, RM, Koss, MN. Primary germ cell tumors of the mediastinum: mediastinal seminomas - a clinicopathological and immunohistochemical study of 120 cases. *Cancer* 1997; 80:691.
35. Moran, CA, Suster, S, Koss, MN. Primary germ cell tumors of the mediastinum: Yolk sac tumor, embryonal carcinoma, choriocarcinoma, and combined nonteratomatous germ cell tumors of the mediastinum – a clinicopathologic and immunohistochemical study of 64 cases. *Cancer* 1997; 80:699.
36. Cameron, RB, Loehrer, PJ, Thomas, CR. Neoplasms of the mediastinum. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, DeVita, VT, Hellman, S, Rosenber, SA, (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2001.
37. Lewis, BD, Hurt, RD, Payne, WS, et al. Benign teratomas of the mediastinum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:727.
38. Adebajo, SA, Nicola, ML. Teratoid tumors of the mediastinum. *Am Surg* 1976; 42:361.

39. Gunes, S, Varon, J, Walsh, G. Mediastinal teratoma presenting as massive hemoptysis in an adult. *J Emerg Med* 1997; 15:313.
40. Polansky, SM, Barwick, KW, Ravin, CE. Primary mediastinal seminoma. *AJR Am J Roentgenol* 1979; 132:17.
41. Moeller, KH, Rosado-de-Christenson, ML, Templeton, PA. Mediastinal mature teratoma: Imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169:985.
42. Dulmet, EM, Macchiarini, P, Suc, B, Verley, JM. Germ cell tumors of the mediastinum: a 30-year experience. *Cancer* 1993; 72:1894.
43. Takeda, S, Miyoshi, S, Ohta, M, et al. Primary germ cell tumors in the mediastinum. *Cancer* 2003; 97:367.
44. Feo, CF, Chironi, G, Porcu, A, et al. Videothoroscopic removal of a mediastinal teratoma. *Am Surg* 1997; 63:459.
45. Arai, K, Ohta, S, Suzuki, M, Suzuki, H. Primary immature mediastinal teratoma in adulthood. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:64.
46. Donadio, AC, Motzer, RJ, Bajorin, DF, et al. Chemotherapy for teratoma with malignant transformation. *J Clin Oncol* 2003; 21:4285.
47. Gordon, MS, Battiato, LA, Finch, D, et al. Dramatic response of teratoma-associated non--germ-cell cancer with all-trans retinoic acid in a patient with nonseminomatous germ cell tumor. *Am J Clin Oncol* 2001; 24:269.
48. Uchiyama, M, Kantoff, PW, Kaplan, WD. Gallium-67-citrate imaging in extragonadal and gonadal seminomas: Relationship to radiologic findings. *J Nucl Med* 1994; 35:1624.
49. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:594.
50. Einhorn, LH, Williams, SD, Loehrer, PJ, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989; 7:387.
51. Samuels, ML, Johnson, DE, Holoye, PY, Lanzotti, VJ. Large-dose bleomycin therapy and pulmonary toxicity. A possible role of prior radiotherapy. *JAMA* 1976; 235:1117.
52. Hainsworth, JD, Greco, FA. Extragonadal germ cell tumors and unrecognized germ cell tumors. *Semin Oncol* 1992; 19:119.

53. Jain, KK, Bosl, GJ, Bains, MS, et al. The treatment of extragonadal seminoma. *J Clin Oncol* 1984; 2:820.
54. Hanks, GE, Peters, T, et al. Seminoma of the testis: long-term beneficial and deleterious results of radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24:913.
55. Majewski, W, Majewski, S, Maciejewski, A, et al. Adverse effects after radiotherapy for early stage (I,IIa,IIb) seminoma. *Radiother Oncol* 2005; 76:257.
56. Van den Belt-Dusebout, AW, Nuver, J, de Wit, R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:467.
57. Zagars, GK, Ballo, MT, et al. Mortality after cure of testicular seminoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:640.
58. Schultz, SM, Einhorn, LH, Conces, DJ Jr, et al. Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience. *J Clin Oncol* 1989; 7:1497.
59. Motzer, R, Bosl, G, Heelan, R, et al. Residual mass: an indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5:1064.
60. Puc, HS, Heelan, R, Mazumdar, M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996; 14:454.
61. Horwich, A, Paluchowska, B, Norman, A, et al. Residual mass following chemotherapy of seminoma. *Ann Oncol* 1997; 8:37.
62. De Santis, M, Becherer, A, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:1034.
63. Duchesne, GM, Stenning, SP, Aass, N, et al. Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma--a diminishing role. MRC Testicular Tumour Working Party. *Eur J Cancer* 1997; 33:829.
64. Knapp, RH, Hart, RD, Payne, WS. Malignant germ cell tumors of the mediastinum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:82.
65. Fizazi, K, Culine, S, Droz, JP, et al. Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors: results of modern therapy including cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16:725.



66. Vuky, J, Bains, M, Bacik, J, et al. Role of postchemotherapy adjunctive surgery in the management of patients with nonseminoma arising from the mediastinum. *J Clin Oncol* 2001; 19:682.
67. Kesler, KA, Rieger, KM, Hammoud, ZT, et al. A 25-year single institution experience with surgery for primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:371.
68. Ganjoo, KN, Rieger, KM, Kesler, KA, et al. Results of modern therapy for patients with mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer* 2000; 88:1051.
69. Schneider, BP, Kesler, KA, Brooks, JA, et al. Outcome of patients with residual germ cell or non-germ cell malignancy after resection of primary mediastinal nonseminomatous germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1195.
70. Hidalgo, M, Paz-Ares, L, Rivera, F, et al. Mediastinal non-seminomatous germ cell tumours (MNSGCT) treated with cisplatin-based combination chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8:555.
71. Broun, ER, Nichols, CR, Einhorn, LH, Tricot, GJ. Salvage therapy with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow support in the treatment of primary nonseminomatous mediastinal germ cell tumors. *Cancer* 1991; 68:1513.
72. Saxman, SB, Nichols, CR, Einhorn, LH. Salvage chemotherapy in patients with extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: the Indiana University experience. *J Clin Oncol* 1994; 12:1390.
73. Hartmann, JT, Einhorn, L, Nichols, CR, et al. Second-line chemotherapy in patients with relapsed extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: results of an international multicenter analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19:1641.
74. Bokemeyer, C, Droz, JP, Horwich, A, et al. Extragonadal seminoma. An International multicenter analysis of prognostic factors and long term treatment outcome. *Cancer* 2001; 91:1394.

## **IX. ANEXOS**

### **Ficha de recolección de datos**

#### **TCGE MEDIASTINAL EN PACIENTES DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA DEL HNGAI**

##### **1. DATOS GENERALES**

NUMERO DE AUTOGENERADO  
EDAD  
SEXO  
PROCEDENCIA  
OCUPACION  
ANTECEDENTE OTRAS NEOPLASIAS

##### **2. DATOS AL DIAGNOSTICO**

ZUBROD

SINTOMATOLOGIA  
ASINTOMATICO  
DOLOR TORACICO  
TOS  
DISNEA  
TUMORACION PARED TORACICA  
SOVCS  
DERRAME PLEURAL  
PERDIDA PONDERAL  
FIEBRE  
ADENOPATIAS  
OTROS

MARCADORES TUMORALES

DHL  
S1: MENOR 1.5 VN  
S2: ENTRE 1.5 Y 10 VN  
S3: MAYOR 10 VN  
AFP  
S1: MENOR 1 000 ng/ml  
S2: ENTRE 1 000 Y 10 000 ng/ml  
S3: MAYOR 10 000 ng/ml

BHCG  
S1: MENOR 5,000 iu/l  
S2: ENTRE 5 000 Y 50 000 iu/l  
S3: Mayor 50 000 iu/l

HALLAZGOS DE ESTUDIOS EXTENSION

TC CEREBRAL  
TC CUELLO  
TC TORAX  
TC ABDOMEN  
TC PELVIS  
GAMMAGRAFIA OSEA  
ECOGRAFIA TESTICULAR  
OTROS

ESTUDIO BIOPSICO  
MEDIASTINAL GUIADO POR TC  
TORACOSCOPIA  
TORACOTOMIA  
PLEURAL  
TUMORACION TORACICA  
ADENOPATIA  
OTRO

ESTIRPE HISTOLOGICA  
TERATOMA MADURO  
TCGS  
TCGNS           TERATOMA INMADURO  
                  TUMORES DEL SACO VITELINO  
                  CORIOCARCINOMA  
                  CARCINOMA EMBRIONARIO  
                  MIXTO

CATALOGACION RIESGO SEGUN GCICCG  
RIESGO ALTO  
RIESGO INTERMEDIO

### **3. DATOS DEL TRATAMIENTO**

CIRUGIA 1:  
FECHA  
TIPO  
RESULTADO

CIRUGIA 2:  
FECHA  
TIPO  
RESULTADO

RADIOTERAPIA:  
FECHA INICIO Y FIN  
DOSIS  
RESPUESTA

QUIMIOTERAPIA 1:  
FECHA INICIO Y FIN  
ESQUEMA  
RESPUESTA

QUIMIOTERAPIA 2:  
FECHA INICIO Y FIN  
ESQUEMA  
RESPUESTA

### **4. DATOS DEL ULTIMO SEGUIMIENTO DE ENFERMEDAD**

VIVO SIN EVIDENCIA DE ENFERMEDAD  
FECHA  
TIEMPO EN MESES  
VIVO CON EVIDENCIA DE ENFERMEDAD  
FECHA  
TIEMPO EN MESES  
PERDIDO DE VISTA  
FECHA  
TIEMPO EN MESES  
MUERTE  
FECHA  
TIEMPO EN MESES

**Tabla 1. MBE – Categorías de las evidencias**

I.	IA	Ensayos Clínicos Aleatorizados multicéntricos	
	IB	Ensayos Clínicos Aleatorizados unicéntricos	
II.	IIA	Ensayos Clínicos controlados no aleatorizados	
	IIB	Ensayos cuasiexperimentales	
III.	Estudios descriptivos no experimentales	Estudios comparativos	
		Estudios de correlación	
		Estudios caso - control	
IV.	Comité de expertos u opinión de expertos		

**Tabla 2. MBE – Fortaleza de recomendación y niveles de evidencia**

	Fortaleza de recomendación	Nivel de evidencia
A	Adecuada evidencia para adoptar una práctica	IA – IB
B	Existe cierta evidencia para adoptar la práctica	IIA – IIB
C	Insuficiente evidencia para recomendar práctica	III – IV
D	Existe cierta evidencia para no recomendar la práctica	IIA – IIB
E	Existe adecuada evidencia para no adoptar práctica	IA – IB

**Tabla 3. Categorización de riesgo según la GCICCG**

**RISK CLASSIFICATION<sup>1</sup>**

Risk Status	Nonseminoma	Seminoma
Good Risk	Testicular or retroperitoneal primary tumor and No nonpulmonary visceral metastases and Post-orchietomy markers- all of: AFP < 1,000 ng/mL hCG < 5,000 iu/L LDH < 1.5 x upper limit of normal	Any primary site and No nonpulmonary visceral metastases and Normal AFP Any HCG Any LDH
Intermediate Risk	Testicular or retroperitoneal primary tumor and No nonpulmonary visceral metastases and Post-orchietomy markers- any of: AFP 1,000-10,000 ng/mL hCG 5,000-50,000 iu/L LDH 1.5-10 x upper limit of normal	Any primary site and Nonpulmonary visceral metastases and Normal AFP Any HCG Any LDH
Poor Risk	Mediastinal primary tumor or Nonpulmonary visceral metastases or Post-orchietomy markers- any of: AFP > 10,000 ng/mL hCG > 50,000 iu/L LDH > 10 x upper limit of normal	No patients classified as poor prognosis

Source: Figure 4 from the International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International Germ Cell Consensus Classification: A Prognostic Factor-Based Staging System for Metastatic Germ Cell Cancers. J Clin Oncol. 15(2):1997-594-603. Reprinted with permission of the American Society of Clinical Oncology.

<sup>1</sup>Markers used for risk classification are post-orchietomy.

**Tabla 4. Criterios de respuesta**

	<b>Criterios de la evaluación de la respuesta en tumores sólidos</b>
<b>RC</b>	Respuesta completa: desaparición de toda la enfermedad conocida al menos durante 4 semanas.
<b>RP</b>	Respuesta parcial: reducción de al menos el 30% de toda la masa, sin progresión o aparición de otras nuevas. Duración mínima 4 semanas.
<b>EE</b>	Enfermedad estable: cuando no se cumplen criterios ni de remisión parcial ni de progresión de enfermedad.
<b>EP</b>	Enfermedad progresiva: aumento de tamaño de una o más lesiones mayor al 20% o aparición de nuevas lesiones.

**Tabla 5. Valoración global de la respuesta**

<b>Lesión diana</b>	<b>Lesión no diana</b>	<b>Nuevas lesiones</b>	<b>Respuesta global</b>
RC	RC	No	<b>RC</b>
RC	Respuesta incompleta/EE	No	<b>RP</b>
RP	No Progresión	No	<b>RP</b>
EE	No Progresión	No	<b>EE</b>
EP	Ninguna	Si/No	<b>EP</b>
Ninguna	Progresión	Si/No	<b>EP</b>
Ninguna	Ninguna	Si	<b>EP</b>